

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. Juni 2005 (23.06.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/056006 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/401**,
A61P 35/00, 37/00, 31/00

CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2004/002762

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. Dezember 2004 (13.12.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
(30) Angaben zur Priorität:
103 59 829.4 12. Dezember 2003 (12.12.2003) DE
(71) Anmelder und
(72) Erfinder: SALAMA, Zoser, B. [DE/DE]; Ansgarstr. 13,
13465 Berlin (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(74) Anwälte: LANGE, Sven usw.; Gulde Hengelhaupt Ziebig
& Schneider, Wallstr. 58/59, 10179 Berlin (DE).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,

A1

(54) Title: USE OF CHP AS AN INHIBITOR OF GLUTATHIONE S-TRANSFERASES AND COLLAGEN IV

WO 2005/056006

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON CHP ALS INHIBITOR VON GLUTATHION-S-TRANSFERASEN UND KOLLAGEN IV

(57) Abstract: The invention relates to the use of cis-hydroxy proline for the inhibition of glutathione s-transferases and/or collagen IV, in addition to a method which is used to lower the concentration of glutathione s-transferase and/or collagen IV in vitro or in vivo, in addition to anti-collagen IV/collagen IV-lowerers or glutathione s-transferase agents/glutathione s-transferase-lowerers.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von cis-Hydroxy-Prolin zur Inhibition von Glutathion-S-Transferasen und/oder Kollagen IV sowie ein Verfahren zur Senkung der Konzentration von Glutathion-S-Transferase und/oder Kollagen IV in vitro oder in vivo sowie Anti-Kollagen IV/Kollagen IV-Senker oder Glutathion-S-Transferase-Mittel/Glutathion-S-Transferase-Senker.

5

Verwendung von CHP als Inhibitor von
Glutathion-S-Transferasen und Kollagen IV

10

Beschreibung

15 Die Erfindung betrifft die Verwendung von cis-Hydroxy-Prolin (CHP) zur Inhibition von Glutathion-S-Transferasen und/oder Kollagen IV sowie ein Verfahren zur Senkung der Konzentration oder Aktivität von Glutathion-S-Transferasen und/oder Kollagen IV in vitro oder in vivo sowie Anti-Kollagen IV/Kollagen IV-Senker oder Glutathion-S-Transferase-Mittel/Glutathion-S-Transferase-Senker.

20

Im Stand der Technik sind mehrere Möglichkeiten der Behandlung von Stoffwechselerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, neurologischen Erkrankungen und/oder Tumoren beschrieben. Diese Erkrankungen treten häufig kombiniert auf, ohne dass Mittel zur Verfügung stehen, diese Krankheiten in Kombination zu therapieren.

30 Dies hat seine Ursache insbesondere darin, dass keine multifunktionellen Targets detektiert werden konnten, die sowohl mit der Ausbildung von Stoffwechselerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, neurologischen Erkrankungen als auch Tumorerkrankungen und/oder anderen pathologischen Veränderungen assoziiert sind. Demgemäß stehen auch keine Ver-

35

fahren oder Mittel zur Verfügung, mit denen auf derartige Targets eingewirkt werden konnte, um die Ausbildung der genannten Krankheiten kombiniert zu verhindern.

5 Trotz des sich widersprechenden Standes der Technik bezüglich von Schlüsseltargets, die mit mehreren Krankheiten assoziiert sind, sind einige in Organismen vorkommende Biomoleküle beschrieben worden, für die ein Zusammenhang zu pathologischen Veränderungen eines Organismus in der Literatur diskutiert wird, wie zum Beispiel die Neutrale Endopeptidase (NEP) und andere Metalloendopeptidasen.
10

Hierbei handelt es sich insbesondere um so genannte Marker-moleküle, deren Vorhandensein innerhalb eines bestimmten
15 Konzentrationsbereiches einen Hinweis auf bestimmte krankheitsassoziierte Veränderungen im Organismus geben kann.

Aufgabe der Erfindung war es, neue Schlüsseltargets zu detektieren und pharmazeutische Mittel sowie Verfahren zur
20 Verfügung zu stellen, mit denen die Aktivität bzw. die Konzentration von Schlüsseltargets inhibiert bzw. unterdrückt werden kann, das heißt Mittel bereitzustellen, die als Schlüsseltarget-Senker eingesetzt werden können.

25 Überraschend wurde gefunden, dass cis-Hydroxy-Prolin verwendet werden kann, um die Konzentration bzw. die Aktivität der Schlüsseltargets Kollagen IV und/oder Glutathion-S-Transferasen zu inhibieren. Cis-Hydroxy-Proline (CHP) im Sinne der Erfindung sind insbesondere cis-4-Hydroxy-L-Prolin und dessen Salze.
30

CHP kann als isolierte Verbindung bzw. als Gemisch mit anderen Verbindungen oder als Prodrug verwendet werden, das im Körper eines Organismus in die freie Form von CHP übergeht. Die Inhibition bzw. Unterdrückung von GST, ins-

besondere α GST und Kollagen IV kann in vitro und in vivo erfolgen. Bei der in vivo-Inhibition kann es sich zum Beispiel um die Inhibition in einem Organismus, beispielsweise in einem Tier oder einem Menschen handeln; und bei der 5 in vitro-Inhibition beispielsweise um die Inhibition in einer Gewebestruktur, beispielsweise einer Leberstruktur in einem zellbiologischen Kulturgefäß.

Selbstverständlich ist es auch möglich, die Inhibition in 10 extrakorporalen Kreisläufen, beispielsweise einer künstlichen Leber, einzusetzen, die mit einem tierischen oder humanen Patienten verbunden sind.

Sowohl in in vitro- als auch in vivo-Systemen, kann CHP inhibierend wirken. Bei einem in vivo-System, wie zum Beispiel einem Patienten, kann vorgesehen sein, dass CHP oral oder intravenös bzw. intramuskulär appliziert wird. Bei in vitro-Systemen kann beispielsweise vorgesehen sein, dass CHP als Pulver oder als Lösung bzw. in Kombination mit Trägern, wie zum Beispiel Liposomen, direkt in das in vitro-System gegeben wird bzw. vorher mit einer Kulturlösung, wie zum Beispiel einer Nährlösung, gemischt und anschließend in das System eingebracht wird.

25 Die GST-Inhibierung bzw. -Senkung und/oder die Kollagen IV-Inhibierung oder -Senkung in einer Zellkultur oder in einem Organismus hat zahlreiche Folgen. GST ist beispielsweise innerhalb von Organismen oder in vitro-Kulturen in der Lage, GSH an sich zu binden, um diese für den extra-
30 zellulären Transport vorzubereiten. Im Falle einer Tumorzelle bedeutet dies: GST bindet Onkogene bzw. andere Teile der Tumorzelle an GSH und schleust sie in den extrazellulären Bereich, was unter anderem zum Spreading-Effekt und somit zur Metastasierung führt. Durch die vermehrte 35 Bindung von GSH steht dieses nicht mehr für andere Zell-

vorgänge zur Verfügung, was zur pathologischen Veränderung der Zelle führt. Durch Bindung von Tumorzellenfragmenten kommt es zusätzlich zu einer anderen Informationsverarbeitung innerhalb der Zelle und somit auch zu anderen Funktionsabläufen, wodurch die Transformation der Zelle initiiert bzw. gefördert wird. Durch die genannten Vorgänge wird außerdem die Apoptose gefördert.

Die erhöhte Toleranz gegenüber Karzinogenen bzw. die Hemmung der Karziogenese ist jedoch nicht die einzige Folge der mittels CHP erfolgten Inhibierung. Weitere Folgereaktionen dieser Inhibierung sind beispielsweise die Therapie oder Linderung von Autoimmunkrankheiten, die Regeneration von Zellen nach der Chemotherapie bzw. parallel zur Chemothерапie, das Abmildern des Alterungsprozesses durch Ausschleusung von störenden Radikalen, die Behandlung von infektiösen Erkrankungen sowie von Stoffwechselkrankungen, insbesondere der Leber, des Pankreas, des Darms und/oder des Magens.

Derartige Folgeprozesse der Inhibition von GST sind bevorzugt mit weiteren chemischen Folgeprozessen der Kollagen IV-Inhibition verbunden. Die Folgeprozesse der Kollagen IV-Inhibition ergeben sich insbesondere daraus, dass Tumorzellen über die Haupt-Kollagen-Domäne dieses Glykoproins andocken und so die Zellen infiltrieren und penetrieren. Die Kollagen-Inhibition führt jedoch nicht nur zu einer Verminderung der Metastasierung und Infiltration und Invasionen bei Tumorerkrankungen, sondern sie zeigt therapeutische Wirkung bei allen entzündlichen Erkrankungen, bei denen es zum Umbau des normalen Gewebes im Bindegewebe kommt, wie zum Beispiel bei der Lungenfibrose, der Leberzirrhose, der Pankreasfibrose und/oder der Glomerulosklerose. Weiterhin zeigt die Kollagen IV-Inhibition einen positiven Einfluss bei der Sklerodermie/Marfan-

Syndrom, bei vaskulären Erkrankungen, bei Stoffwechsel-
erkrankungen, bei Autoimmunerkrankungen und bei neuro-
logischen Erkrankungen, bei denen Nervengewebe in Binde-
gewebe umfunktioniert wird - den so genannten Gliosen, wie
5 zum Beispiel auch bei Morbus Alzheimer. Selbstverständlich
ist es insbesondere bei den letztgenannten Krankheiten
möglich, neben der Inhibition von Kollagen IV durch CHP
parallele Medikamente zu geben, die eine Fibrose
induzieren, wie zum Beispiel Bleomycin/Busulfan in Form
10 einer supportiven/additiven Therapie.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Inhibierung
von Kollagen IV und/oder GST in einem Organismus und/oder
in einer Probe, wobei der Organismus oder die Probe mit CHP
15 in Kontakt gebracht werden. Das Verfahren kann beispiels-
weise in einer Kombinationstherapie eingesetzt werden, mit-
tels derer Zellen in einem Organismus nach einer Chemo-
therapie regenerieren. Das In-Kontakt-Bringen von CHP mit
dem Organismus oder der zu behandelnden Probe kann bei-
20 spielsweise oral, subkutan, intravenös, intramuskulär,
intraperitoneal, vaginal, rektal, topisch und/oder sub-
lingual erfolgen.

Die Erfindung betrifft auch ein Anti-Kollagen IV und/oder
ein Anti-GST-Mittel bzw. einen Kollagen IV- oder
GST-Senker, der/die CHP, gegebenenfalls zusammen mit üb-
lichen Hilfsstoffen umfassen. Bei diesen üblichen Hilfs-
stoffen handelt es sich insbesondere um pharmazeutisch
akzeptable Träger, um Adjuvantien und/oder Vehikel, wobei
30 die Träger ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend Füll-
mittel, Streckmittel, Bindemittel, Feuchthaltemittel,
Sprengmittel, Lösungsverzögerer, Resorptionsbeschleuniger,
Netzmittel, Adsorptionsmittel und/oder Gleitmittel. Der
Kollagen IV-Senker oder -Inhibitor bzw. der GST-Senker oder
35 -Inhibitor, die CHP umfassen, können als Gel, Puder, Pul-

ver, Tablette, Retard-Tablette, Premix, Emulsion, Aufgussformulierung, Tropfen, Konzentrat, Infusionslösungen, Granulat, Sirup, Pellet, Boli, Kapsel, Aerosol, Spray und/oder Inhalat zubereitet bzw. angewendet werden. Bevorzugt ist
5 es, wenn CHP in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5, bevorzugt von 0,5 bis 95 und besonders bevorzugt von 1 bis 80 Gew% in einer Zubereitung vorliegt. Besonders bevorzugt ist es, wenn die Zubereitung eine Infusionslösung ist, in der CHP im Bereich von 1 bis 2 Gew% vorliegt.

10

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird CHP in Gesamtmengen von 0,05 bis 1000 mg pro kg Körpergewicht, bevorzugt von 5 bis 450 mg pro kg Körpergewicht je 24 Stunden eingesetzt.

15

Der Kollagen IV-Inhibitor bzw. der GST-Inhibitor oder CHP alleine können so verwendet werden, dass 0,1 bis 100 g pro Tag und Patient verabreicht werden. Selbstverständlich kann es vorgesehen sein, die Tagesdosis zu splitten und die
20 jeweils gesplittete Menge 2-, 4-, 6- oder 10-mal bzw. mehrfach mit dem Organismus in Kontakt zu bringen.

Die Inhibition von Kollagen IV und/oder GST, bevorzugt αGST, durch CHP wird bevorzugt zur Behandlung von
25 (i) Entzündungen, besonders bevorzugt von (ii) Autoimmunerkrankungen eingesetzt.

(i) Entzündungen im Sinne der Erfindung sind die vom Bindegewebe und den Blutgefäßen getragene Reaktion des Organismus auf einen äußeren oder innerlich ausgelösten Entzündungsreiz mit dem Zweck, diesen zu beseitigen oder zu inaktivieren und die reizbedingte Gewebsschädigung zu reparieren. Auslösend wirken mechanische Reize (Fremdkörper, Druck, Verletzung) und andere physikalische Faktoren (ionisierende Strahlen, UV-Licht, Wärme, Kälte), chemische Stof-

fe (Laugen, Säuren, Schwermetalle, bakterielle Toxine, Allergene und Immunkomplexe) sowie Erreger (Mikroorganismen, Würmer, Insekten) bzw. krankhafte Stoffwechselprodukte, entgleiste Enzyme, bösartige Tumoren. Das Geschehen beginnt 5 mit einer kurzen Arteriolenverengung (durch Arenalinwirkung) mit Mangeldurchblutung und Gewebsalteration, gefolgt von der Entwicklung der klassischen örtlichen Entzündungszeichen (Kardinalsymptome; nach GALEN und CELSUS), das heißt von Rötung (= Rubor; Gefäßerweiterung durch 10 Histamin), Wärme (= Calor; durch örtliche Stoffwechselsteigerung), Schwellung (= Tumor; durch Austritt eiweißreicher Flüssigkeit aus den - unter anderem durch Histamin - veränderten Gefäßwänden, unterstützt durch die verlangsamte Blutzirkulation im Sinne der Prästase bis 15 Stase), Schmerz (= Dolor; als Folge der erhöhten Gewebsspannung und schmerzauslösender Entzündungsprodukte, zum Beispiel Bradykinin) und Funktionsstörung (= Functio laesa). Der Vorgang wird ergänzt durch Störung des Elektrolythaushaltes (Transmineralisation), Einwanderung neutrophiler Granulozyten und Monozyten durch die Gefäßwände (siehe auch Leukotaxis), letzteres mit dem Zweck, den Entzündungsreiz und geschädigte bis neukrotische Zellen zu beseitigen (Phagozytose); ferner wandern Lymphozyten-Effektorzellen ein, die zur Bildung spezifischer Antikörper 20 gegen den Entzündungsreiz führen (Immunreaktion), sowie Eosinophile (in der Heilungsphase bzw. - sehr frühzeitig - bei allergisch-hyperergischem Geschehen). Durch die bei der Reaktion erfolgende Aktivierung des Komplementsystems werden Bruchstücke (C3a und C5a) dieses Systems frei, die 25 - wie das Histamin und Bradykinin - als Mediatoren der Entzündung wirken, und zwar im Sinne der Anregung der Chemotaxis der zitierten Blutzellen; ferner wird die Blutgerinnung aktiviert. In der Folge tritt eine Schädigung (Dystrophie und Koagulationsnekrose) des zugeordneten 30 Organparenchyms ein. Der Gesamtorganismus reagiert je nach 35

Intensität und Art der Entzündung mit Fieber, Stress (siehe auch Adaptationssyndrom), Leukozytose und Veränderungen in der Zusammensetzung der Plasmaproteine (Akute-Phase-Reaktion), die zu einer beschleunigten Blutkörperchensenkungsreaktion führen. Bevorzugte Entzündungen im Sinne der Erfindung sind die eitrige, die exudative, die fibrinöse, die gangrèneszierende, die granulomatöse, die hämorrhagische, die katarrhalische, die nekrotisierende, die proliferative oder produktive, die pseudomembranöse, die seröse, die spezifische und/oder die ulzeröse Entzündungen.

(ii) Autoimmunerkrankungen im Sinne der Erfindung sind Krankheiten, die ganz oder teilweise auf die Bildung von Autoantikörpern und deren schädigende Einwirkung auf den Gesamtorganismus bzw. Organsysteme, das heißt auf Autoaggression zurückzuführen sind. Eine Klassifikation ist als organspezifische, intermediäre und/oder systemische Autoimmunerkrankung möglich. Bevorzugte organspezifische Autoimmunerkrankungen sind HASHIMOTO Thyreoiditis, primäres Myxödem, Thyreotoxikose (BASEDOW Krankheit), perniziöse Anämie, ADDISON Krankheit, Myasthenia gravis und/oder juveniler Diabetes mellitus. Bevorzugte intermediäre Autoimmunkrankheiten sind GOODPASTURE Syndrom, autoimmune hämolytische Anämie, autoimmune Leukopenie, idiopathische Thrombozytopenie, Pemphigus vulgaris, sympathische Ophthalmie, primäre biliäre Zirrhose, Autoimmunhepatitis, Colitis ulcerosa und/oder SJÖGREN Syndrom. Bevorzugte systemische Autoimmunkrankheiten sind rheumatoide Arthritis, rheumatisches Fieber, systemischer Lupus erythematoses, Dermatomyositis/Polymyositis, progressive systemische Sklerose, WEGENER Granulomatose, Panarteriitis nodosa und/oder Hypersensitivitätsangitis. Typische Autoimmunkrankheiten sind Thyreotoxikose, Schilddrüsen-bedingtes Myxödem, HASHIMOTO Thyreoiditis, generalisierte Endokrinopathie, perniziöse Anämie, chronische Gastritis Typ A, Krankheiten einzelner

oder aller korpuskulären Elemente des Blutes (zum Beispiel autoimmunhämolytische Anämie, idiopath. Thrombozytopenie bzw. -pathie; idiopath. Leukopenie bzw. Agranulozytose), Pemphigus vulgaris und Pemphigoid, sympathische Ophthalmie und manche Uveitis-Formen, primär biliäre Leberzirrhose und chronisch aggressive Autoimmunhepatitis, Diabetes mellitus Typ I, CROHN Krankheit und Colitis ulcerosa, SJÖGREN Syndrom, ADDISON Krankheit, Lupus erythematoses disseminatus und als diskoidale Form dieser Krankheit, als Dermatomyositis und Sklerodermie, rheumatoide Arthritis (= primär-chronische Polyarthritid), Antiglomerulusbasalmembran-Nephritis. Grundlage sind eine aggressive Immunreaktion infolge Zusammenbruchs der Immuntoleranz gegenüber Selbst-Determinanten und eine Abnahme der Aktivität der T-Suppressorzellen (mit Lymphozytenmarker T 8) bzw. ein Übergewicht der T-Helferzellen (mit Lymphozytenmarker T 4) über die Suppressorzellen; ferner ist die Bildung von Autoantigenen möglich, zum Beispiel durch Verbindung von Wirtsproteinen mit Haptenen (zum Beispiel Arzneimittel), durch ontogenetisches Gewebe, das sich erst nach Entwicklung der Selbttoleranz entwickelt und für durch Änderungen der Konformation der Proteine demaskierte Proteinkomponenten im Zusammenhang zum Beispiel mit Infektion durch Viren oder Bakterien; ferner für im Zusammenhang mit Neoplasien entstandene neue Proteine.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die Krankheit eine Krebserkrankung, die behandelt, prophylaktisch verhindert oder deren Wiederauftreten verhindert wird, ausgewählt aus der Gruppe von Krebserkrankungen oder Tumorerkrankungen des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs, der Lunge, des Mediastinums, des Gastrointestinaltraktes, des Urogenitalsystems, des gynäkologischen Systems, der Brust, des endokrinen Systems, der Haut, Knochen- und Weichteilsarkomen, Mesotheliomen, Melanomen, Neoplasmen des zen-

tralen Nervesystems, Krebserkrankungen oder Tumorerkrankungen im Kindesalter, Lymphomen, Leukämien, paraneoplastischen Syndromen, Metastasen ohne bekannten Primärtumor (CUP-Syndrom), peritonealen Karzinomastosen, Immunsuppression-bezogenen Malignitäten und/oder Tumor-Metastasen.

Insbesondere kann es sich bei den Tumoren um folgende Krebsarten handeln: Adenokarzinom der Brust, der Prostata und des Dickdarms; alle Formen von Lungenkrebs, der von den Bronchien ausgeht; Knochenmarkkrebs, das Melanom, das Hepatom, das Neuroblastom; das Papillom; das Apudom, das Choristom, das Branchiom; das maligne Karzinoid-Syndrom; die Karzinoid-Herzerkrankung; das Karzinom (zum Beispiel Walker-Karzinom, Basalzellen-Karzinom, basosquamöses Karzinom, Brown-Pearce-Karzinom, duktales Karzinom, Ehrlich-Tumor, in situ-Karzinom, Krebs-2-Karzinom, Merkel-Zellen-Karzinom, Schleimkrebs, nicht-kleinzeliges Bronchialkarzinom, Haferzellen-Karzinom, papilläres Karzinom, szirrhöses Karzinom, bronchiolo-alveoläres Karzinom, Bronchiai-Karzinom, Plattenepithelkarzinom und Transitionalzell-Karzinom); histiocytische Funktionsstörung; Leukämie (zum Beispiel in Zusammenhang mit B-Zellen-Leukämie, Gemischt-Zellen-Leukämie, Nullzellen-Leukämie, T-Zellen-Leukämie, chronische T-Zellen-Leukämie, HTLV-II-assoziierte Leukämie, akut lymphozytische Leukämie, chronisch-lymphozytische Leukämie, Mastzell-Leukämie und myeloische Leukämie); maligne Histiocytose, Hodgkin-Krankheit, non-Hodgkin-Lymphom, solitärer Plasmazelltumor; Reticuloendotheliose, Chondroblastom; Chondrom, Chondrosarkom; Fibrom; Fibrosarkom; Riesenzell-Tumore; Histiocytom; Lipom; Liposarkom; Leukosarkom; Mesotheliom; Myxom; Myxosarkom; Osteom; Osteosarkom; Ewing-Sarkom; Synoviom; Adenofribrom; Adenolymphom; Karzinosarkom, Chordom, Craniopharyngiom, Dysgerminom, Hamartom; Mesenchymom; Mesonephrom, Myosarkom,

Ameloblastom, Cementom; Odontom; Teratom; Thymom,
Chorioblastom; Adenokarzinom, Adenom; Cholangiom;
Cholesteatom; Cylindrom; Cystadenocarcinom, Cystadenom;
Granulosazelltumor; Gynandroblastom; Hidradenom; Insel-
zelltumor; Leydig-Zelltumor; Papillom; Sertoli-Zell-Tumor,
Thekazelltumor, Leiomyom; Leiomyosarkom; Myoblastom; Myom;
Myosarkom; Rhabdomyom; Rhabdomyosarkom; Ependynom;
Ganglioneurom, Gliom; Medulloblastom, Meningiom;
Neurilemmom; Neuroblastom; Neuroepitheliom, Neurofibrom,
10 Neurom, Paragangliom, nicht-chromaffines Paragangliom,
Angiokeratom, angiolymphoide Hyperplasie mit Eosinophilie;
sclerosierendes Angiom; Angiomatose; Glomangioma; Hemangio-
endotheliom; Hemangioma; Hemangiopericytom, Hemangiosarkom;
Lymphangioma, Lymphangiomyom, Lymphangiosarkom; Pinealom;
15 Cystosarkom phyllodes; Hemangiosarkom; Lymphangiosarkom;
Myxosarkom, Ovarialkarzinom; Sarkom (zum Beispiel
Ewing-Sarkom, experimentell, Kaposi-Sarkom und
Mastzell-Sarkom); Neoplasmen (zum Beispiel Knochen-Neo-
plasmen, Brust-Neoplasmen, Neoplasmen des Verdauungs-
20 systems, colorektale Neoplasmen, Leber-Neoplasmen,
Pankreas-Neoplasmen, Hirnanhang-Neoplasmen, Hoden-Neo-
plasmen, Orbita-Neoplasmen, Neoplasmen des Kopfes und
Halses, des Zentralnervensystems, Neoplasmen des Hörorgans,
des Beckens, des Atmungstrakts und des Urogenitaltrakts);
25 Neurofibromatose und zervikale Plattenepitheldysplasie.

In einer weiter bevorzugten Ausführungsform ist die Krebs-
erkrankung oder der Tumor, die/der behandelt, prophylaktisch verhindert oder dessen Wiederauftreten verhindert
30 wird, ausgewählt aus der Gruppe von Krebserkrankungen oder
Tumorerkrankungen, die Zellen umfassen, die das MUC1 in der
erfindungsgemäßen Definition umfassen, ausgewählt aus der
Gruppe: Tumoren des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs umfassend
Tumoren der inneren Nase, der Nasennebenhöhlen, des
35 Nasopharynx, der Lippen, der Mundhöhle, des Oropharynx, des

Larynx, des Hypopharynx, des Ohres, der Speicheldrüsen und Paragangliome, Tumoren der Lunge umfassend nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome, kleinzellige Bronchialkarzinome, Tumoren des Mediastinums, Tumoren des Gastro-intestinaltraktes umfassend Tumoren des Ösophagus, des Magens, des Pankreas, der Leber, der Gallenblase und der Gallenwege, des Dünndarms, Kolon- und Rektumkarzinome und Analkarzinome, Urogenitaltumoren umfassend Tumoren der Nieren, der Harnleiter, der Blase, der Prostata, der Harnröhre, des Penis und der Hoden, gynäkologische Tumoren umfassend Tumoren des Zervix, der Vagina, der Vulva, Korpuskarzinom, maligne Trophoblastenerkrankung, Ovarialkarzinom, Tumoren des Eileters (Tuba Falloppii), Tumoren der Bauchhöhle, Mammakarzinome, Tumoren endokriner Organe umfassend Tumoren der Schilddrüse, der Nebenschilddrüse, der Nebennierenrinde, endokrine Pankreastumoren, Karzinoidtumoren und Karzinoidsyndrom, multiple endokrine Neoplasien, Knochen- und Weichteilsarkome, Mesotheliome, Hauttumoren, Melanome umfassend kutane und intraokulare 20 Melanome, Tumoren des zentralen Nervensystems, Tumoren im Kindesalter umfassend Retinoblastom, Wilms Tumor, Neurofibromatose, Neuroblastom, Ewing-Sarkom Tumorfamilie, Rhabdomyosarkom, Lymphome umfassend Non-Hodgkin-Lymphome, kutane T-Zell-Lymphome, primäre Lymphome des zentralen 25 Nervensystems, Morbus Hodgkin, Leukämien umfassend akute Leukämien, chronische myeloische und lymphatische Leukämien, Plasmazell-Neoplasmen, myelodysplastische Syndrome, paraneoplastische Syndrome, Metastasen ohne bekannten Primärtumor (CUP-Syndrom), peritoneale Karzinomatose, 30 Immunsuppression-bezogene Malignität umfassend AIDS-bezogene Malignitäten wie Kaposi-Sarkom, AIDS-assoziierte Lymphome, AIDS-assoziierte Lymphome des zentralen Nervensystems, AIDS-assozierter Morbus Hodgkin und AIDS-assozierter anogenitale Tumoren, Transplantations-bezogene 35 Malignitäten, metastasierte Tumoren umfassend Gehirn-

metastasen, Lungenmetastasen, Lebermetastasen, Knochenmetastasen, pleurale und perikardiale Metastasen und maligne Aszites.

- 5 In einer weiter bevorzugten Ausführungsform ist die Krebs-
erkrankung oder der Tumor, die/der behandelt, prophylaktisch verhindert oder dessen Wiederauftreten verhindert
wird, ausgewählt aus der Gruppe umfassend Krebserkrankungen
oder Tumorerkrankungen der Mammakarzinome, der Gastro-
10 intestinaltumore, einschließlich Kolonkarzinome, Magen-
karzinome, Dickdarmkrebs und Dünndarmkrebs, der Pankreas-
karzinome, der Ovarialkarzinome, Leberkarzinome, Lungen-
krebs, Nierenzellkarzinome und Multiple Myelome.
- 15 Im Folgenden soll die Erfindung anhand eines Beispiels
näher erläutert werden, ohne auf dieses Beispiel beschränkt
zu sein.

20 Beispiel

Inhibition von Kollagen IV durch CHP beim Menschen

- 25 Die Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der Bestimmung von
Kollagen IV aus verschiedenen gesunden Probanden in Ab-
hängigkeit von der Zeit (Tage). CHP wurde als wiederholte
Gabe über 14 Tage mit 4 x 2 g CHP pro Tag gegeben.

Tabelle 1

Konzentration von Kollagen IV in Serumproben aus gesunden Probanden

Individuum	Kollagen IV					
	Zeit (Tage)					
	0	7	13	13.25	14	17
01	100.1	76.66	67.03	67.62	68.2	72.21
02	112.4	73.88	84.83	73.32	83.23	76.66
03	125.5	94.89	119.4	100.1	99.05	105.7
04	129	106.7	114.9	110.8	122	134.1
05	136.1	80.54	91.24	86.44	91.76	101.6
06	113.9	102.1	103.2	99.57	113.9	93.85
07	103.7	88.58	84.3	79.43	83.76	62.95
08	106.2	98.01	101.1	93.85	100.6	85.9
09	126.5	92.8	95.93	85.37	90.18	89.11
10	134.6	134.1	144.8	141.2	148.3	137.1
11	112.4	85.37	102.7	99.57	91.76	69.37
12	84.3	82.69	88.04	77.21	80.54	92.8
N	12	12	12	12	12	12
MEAN	115.39	93.03	99.79	92.87	97.77	93.45
SDEV	15.52	16.40	20.05	19.87	21.57	23.54

5

Figur 1 zeigt die Inhibition von Kollagen IV im Verlauf von mehreren Tagen nach der Gabe von CHP (4 x 2,0 g CHP/Tag; 14 Tage). Eine individuelle Verteilung der Serum-Konzentrationen ist in Abbildung 2 gezeigt.

10

Inhibition von α Glutathion-S-Transferase

Die Resultate der Bestimmung von GST sind in Tabelle 2 gezeigt.

15

Tabelle 2

Konzentration von α Glutathion-S-Transferase in Serumproben aus gesunden Probanden

Individuum	Glutathion-S-Transferase					
	Zeit (Tage)					
	0	7	13	13.25	14	17
01	0.465	0.1328	0.279	0.1195	0.1062	0.093
02	0.5581	0.2657	0.4916	0.3055	0.1594	0.2125
03	0.5581	0.3985	0.2657	0.2258	0.1195	0.186
04	0.2923	0.2258	0.1594	0.1461	0.05314	0.1461
05	0.1461	0.186	0.2524	0.1993	0.2657	0.1195
06	1.117	0.2258	0.2524	0.2125	0.2657	0.2391
07	0.4783	0.2524	0.2923	0.2657	0.3454	0.186
08	0.1993	0.3587	0.2258	0.2125	0.279	0.1062
09	0.8107	1.223	0.2391	0.1195	0.2258	0.3188
10	0.3055	0.279	0.2258	0.2391	0.2524	0.1993
11	0.1993	0.3321	0.1727	0.1727	0.1594	0.093
12	0.3985	0.5847	0.2258	0.186	0.2391	0.2391
N	12	12	12	12	12	12
MEAN	0.46	0.37	0.26	0.20	0.21	0.18
SDEV	0.28	0.29	0.08	0.06	0.09	0.07

5

Die GST-Werte nach Gabe von CHP in der Dosis von 4 x 2,0 g CHP/Tag über 14 Tage ist in Figur 3 gezeigt. Weiterhin wird die individuelle Verteilung von GST nach der Gabe von CHP bei mehreren Individuen in Figur 4 dargestellt.

Patentansprüche

- 5 1. Verwendung von CHP zur Inhibierung von Schlüssel-targets, ausgewählt aus der Gruppe umfassend Kollagen IV und/oder Glutathion-S-Transferase (GST).
- 10 2. Verwendung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Inhibierung in vitro oder in vivo erfolgt.
- 15 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet, dass
CHP als Gel, Puder, Pulver, Tablette, Retard-Tablette, Premix, Emulsion, Aufgussformulierung, Infusionslösung, Tropfen, Konzentrat, Granulat, Sirup, Pellet, Boli, Kapsel, Aerosol, Spray und/oder Inhalat zubereitet und angewendet wird.
- 20 4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, dass
CHP in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5, bevorzugt von 0,5 bis 95, besonders bevorzugt von 1 bis 80 Gew%
25 in einer Zubereitung vorliegt.
- 30 5. Verwendung nach einem der Ansprüche 3 oder 4,
dadurch gekennzeichnet, dass
Infusionslösungen mit 1 bis 2 Gew% CHP verwendet werden.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5,

dadurch gekennzeichnet, dass

CHP in Gesamtmengen von 0,05 bis 1000 mg pro kg Körpergewicht, bevorzugt von 5 bis 450 mg pro kg Körpergewicht, je 24 Stunden eingesetzt wird.

5

7. Verwendung von CHP zur Herstellung von Kollagen-IV-Inhibitoren und/oder Glutathion-S-Transferase-Inhibitoren zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen, Tumoren, Infektionen, Stoffwechselerkrankungen, neurologischen Erkrankungen, Entzündungsreaktionen, Sklerodomie, vaskulären Erkrankungen und Erkrankungen, bei denen das Bindegewebe umgebaut wird, bevorzugt Fibrosen.

15 8. Verfahren zur Glutathion-S-Transferase und/oder Kollagen-IV-Inhibition in einem in vivo- oder in vitro-System,

dadurch gekennzeichnet, dass

das System mit CHP in Kontakt gebracht wird.

20

9. Verfahren nach Anspruch 8,

dadurch gekennzeichnet, dass

das In-Kontakt-Bringen bei in vivo-Systemen oral, vaginal, rektal, nasal, subkutan, intravenös, intramuskulär, regional, intraperitoneal und/oder topisch erfolgt.

25 10. Anti-Kollagen IV-und/oder Anti-GST-Mittel,

dadurch gekennzeichnet, dass

30 es CHP gegebenenfalls zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger umfasst.

11. Mittel nach Anspruch 10,

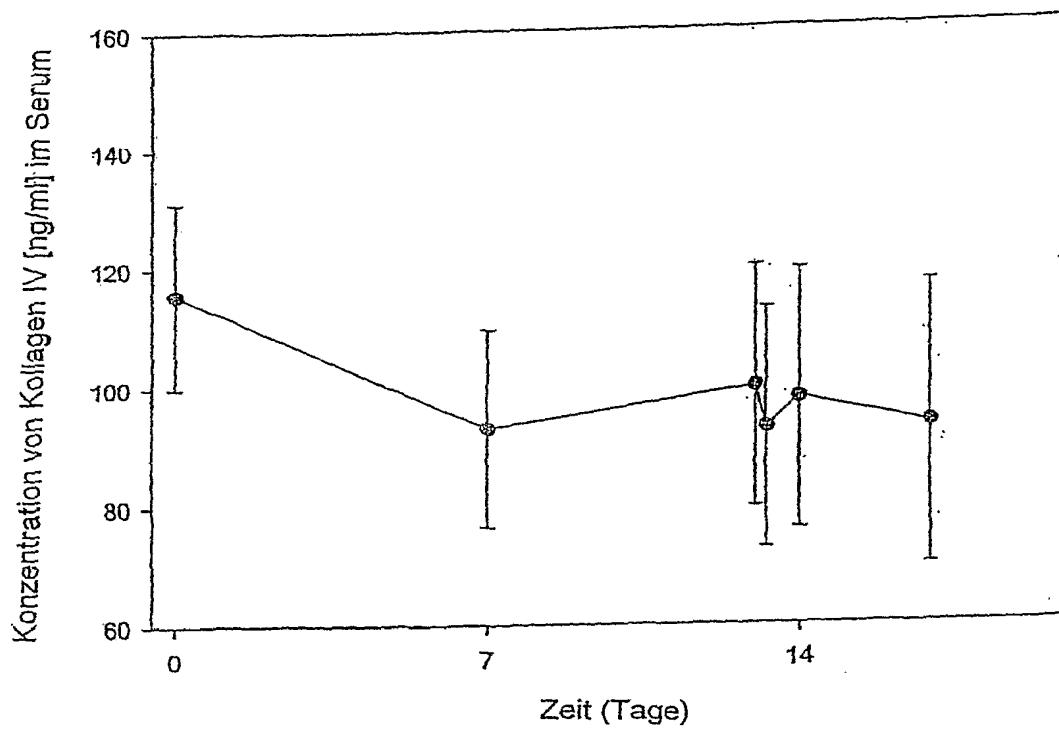
dadurch gekennzeichnet, dass

der Träger ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend
Füllmittel, Streckmittel, Bindemittel, Feuchthalte-
mittel, Sprengmittel, Lösungsverzögerer, Resorptions-
beschleuniger, Netzmittel, Adsorptionsmittel und/oder
Gleitmittel.

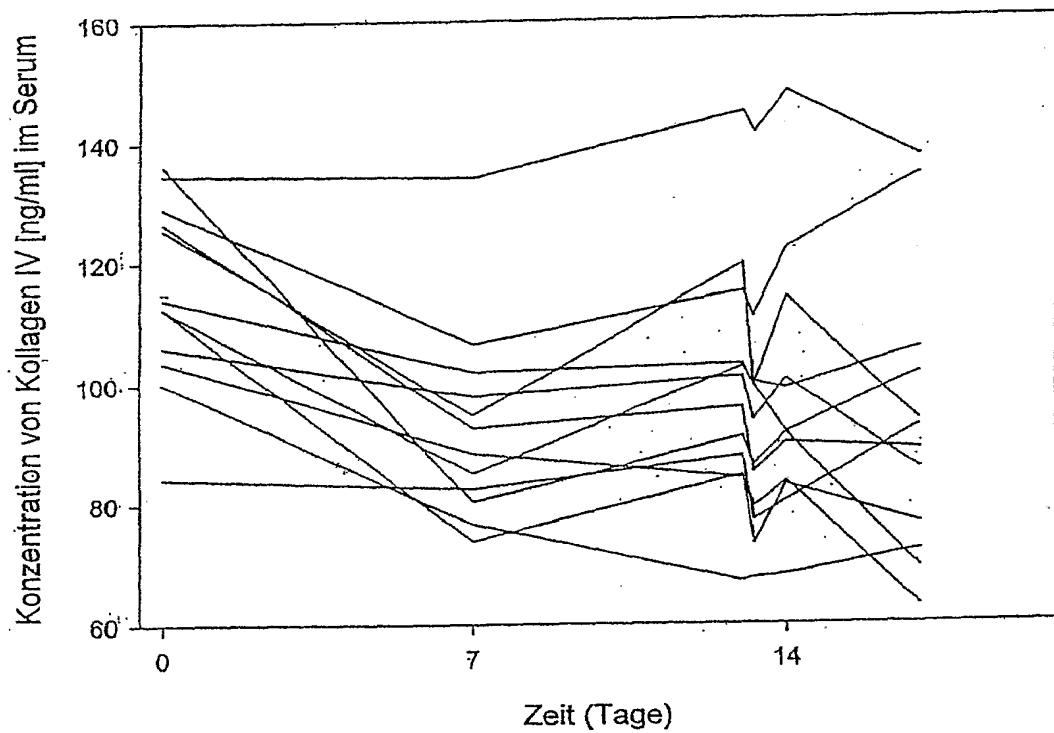
12. Mittel nach Anspruch 10 oder 11,

dadurch gekennzeichnet, dass

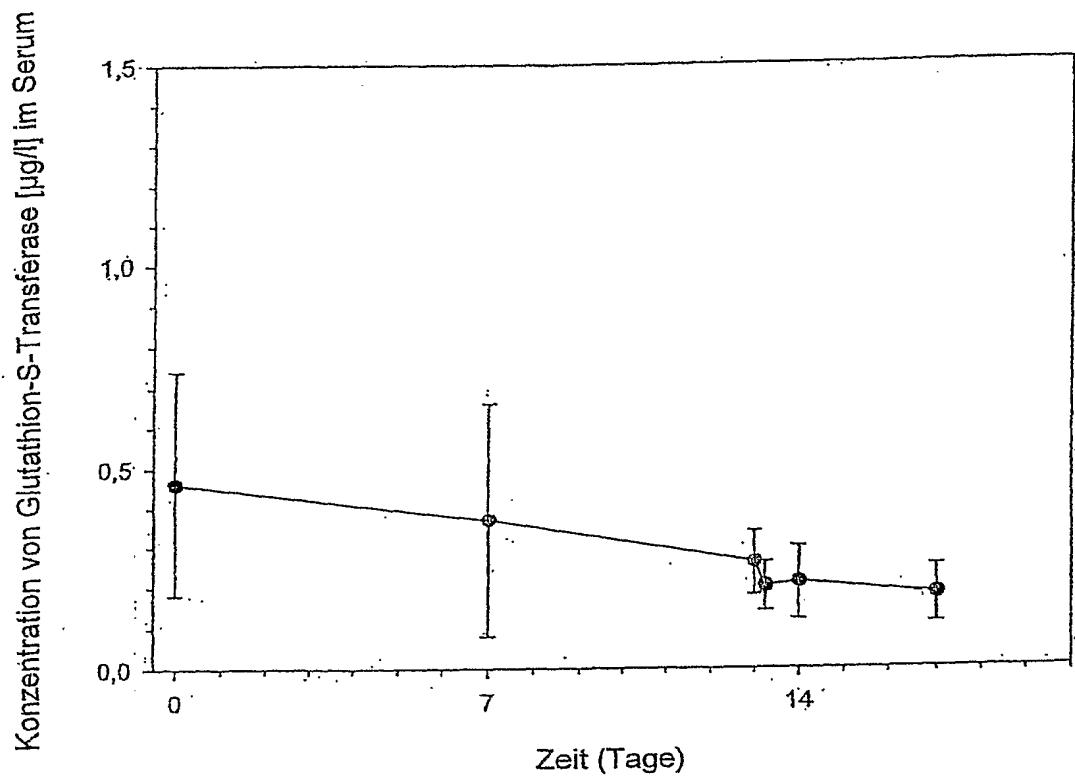
10 die Träger Liposomen, Siosomen und/oder Niosomen sind.



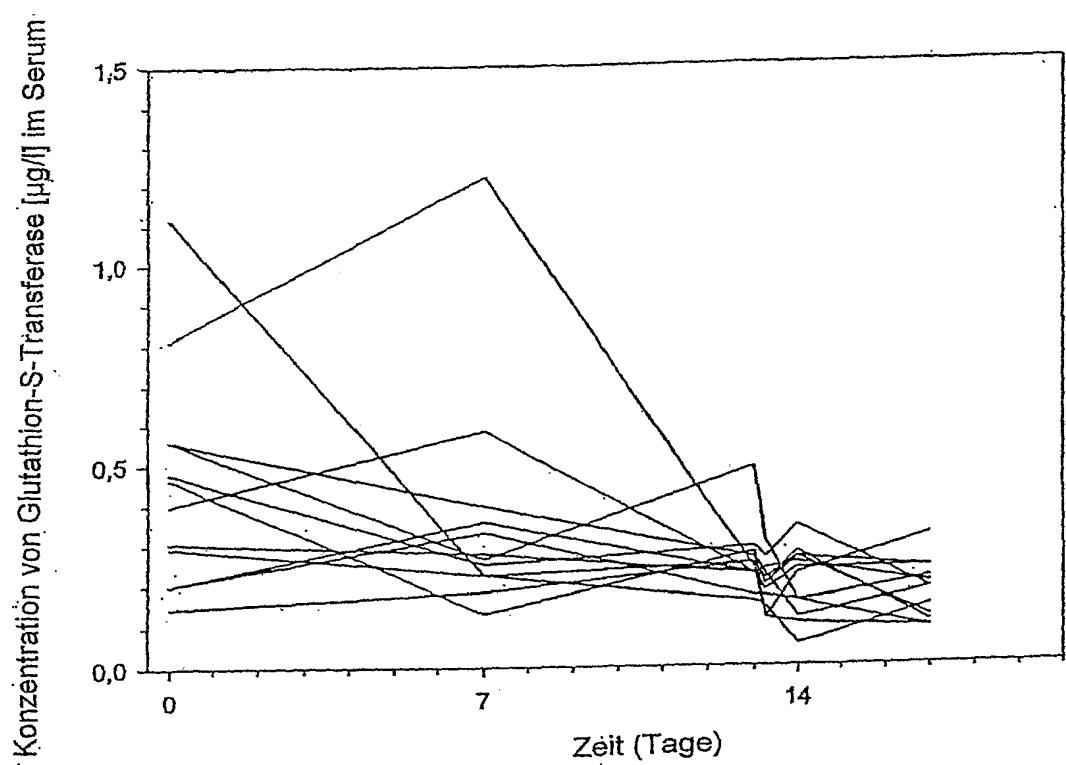
FIGUR 1



FIGUR 2



FIGUR 3



FIGUR 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE2004/002762

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
IPC 7	A61K31/401	A61P35/00	A61P37/00	A61P31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, BIOSIS, WPI Data, EMBASE, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/33578 A (HOERRMANN, WILHELM) 18 September 1997 (1997-09-18) page 3 – page 6, line 21; claims 1-29 -----	1-12
X	WO 86/07053 A (HOERRMANN, WILHELM) 4 December 1986 (1986-12-04) page 4, paragraph 1 – page 5; claims 1-6 -----	1-12
X	GB 2 171 302 A (DR WILHELM * HOERRMANN; DR MED WILHELM * HOERRMANN) 28 August 1986 (1986-08-28) page 2, lines 20-38 page 1, left-hand column, lines 44-58 -----	1-12
X	US 5 665 371 A (HOERRMANN ET AL) 9 September 1997 (1997-09-09) claim 1 -----	1-12 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

18 May 2005

30/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ludwig, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DE2004/002762

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 153 643 A (HOERRMANN ET AL) 28 November 2000 (2000-11-28) Spalte 1, Absätze 1-2 von unten claims 1,2 -----	1-12
A	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; March 2003 (2003-03), SCHNELLMANN RICK G ET AL: "Collagen synthesis inhibition decreases renal cell repair following oxidant injury." XP002328357 Database accession no. PREV200300402046 abstract & FASEB JOURNAL, vol. 17, no. 4-5, March 2003 (2003-03), pages Abstract No. 567.23 URL- http://ww , FASEB MEETING ON EXPERIMENTAL BIOLOGY: TRANSLATING THE GENOME; SAN DIEGO, CA, USA; APRIL 11-15, 2003 ISSN: 0892-6638 -----	
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 316 (C-524), 26 August 1988 (1988-08-26) & JP 63 088136 A (ADVANCE CO LTD), 19 April 1988 (1988-04-19) abstract -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

 International Application No
 PCT/DE2004/002762

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9733578	A	18-09-1997	AU CA WO DE DE EP ES JP US	2380097 A 2248765 A1 9733578 A1 19780207 D2 59702322 D1 0912172 A1 2152664 T3 2000506174 T 6066665 A		01-10-1997 18-09-1997 18-09-1997 11-03-1999 12-10-2000 06-05-1999 01-02-2001 23-05-2000 23-05-2000
WO 8607053	A	04-12-1986	DE DE WO EP US	3518078 A1 3670288 D1 8607053 A1 0223850 A1 5665371 A		20-11-1986 17-05-1990 04-12-1986 03-06-1987 09-09-1997
GB 2171302	A	28-08-1986	CA CH DE JP JP JP US	1281288 C 667591 A5 3538619 A1 1992045 C 7023309 B 61155324 A 6153643 A		12-03-1991 31-10-1988 07-05-1986 22-11-1995 15-03-1995 15-07-1986 28-11-2000
US 5665371	A	09-09-1997	DE DE WO EP	3518078 A1 3670288 D1 8607053 A1 0223850 A1		20-11-1986 17-05-1990 04-12-1986 03-06-1987
US 6153643	A	28-11-2000	CA CH DE GB JP JP JP	1281288 C 667591 A5 3538619 A1 2171302 A ,B 1992045 C 7023309 B 61155324 A		12-03-1991 31-10-1988 07-05-1986 28-08-1986 22-11-1995 15-03-1995 15-07-1986
JP 63088136	A	19-04-1988	NONE			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE2004/002762

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/401 A61P35/00 A61P37/00 A61P31/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprässtoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprässtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, BIOSIS, WPI Data, EMBASE, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr Anspruch Nr
X	WO 97/33578 A (HOERRMANN, WILHELM) 18. September 1997 (1997-09-18) Seite 3 - Seite 6, Zeile 21; Ansprüche 1-29 -----	1-12
X	WO 86/07053 A (HOERRMANN, WILHELM) 4. Dezember 1986 (1986-12-04) Seite 4, Absatz 1 - Seite 5; Ansprüche 1-6 -----	1-12
X	GB 2 171 302 A (DR WILHELM * HOERRMANN; DR MED WILHELM * HOERRMANN) 28. August 1986 (1986-08-28) Seite 2, Zeilen 20-38 Seite 1, linke Spalte, Zeilen 44-58 -----	1-12
X	US 5 665 371 A (HOERRMANN ET AL) 9. September 1997 (1997-09-09) Anspruch 1 -----	1-12
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Praktikumsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Rechercheberichts

18. Mai 2005

30/05/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ludwig, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2004/002762

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr Anspruch Nr.
X	US 6 153 643 A (HOERRMANN ET AL) 28. November 2000 (2000-11-28) Spalte 1, Absätze 1-2 von unten Ansprüche 1,2 -----	1-12
A	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; März 2003 (2003-03), SCHNELLMANN RICK G ET AL: "Collagen synthesis inhibition decreases renal cell repair following oxidant injury." XP002328357 Database accession no. PREV200300402046 Zusammenfassung & FASEB JOURNAL, Bd. 17, Nr. 4-5, März 2003 (2003-03), Seiten Abstract No. 567.23 URL- http://ww , FASEB MEETING ON EXPERIMENTAL BIOLOGY: TRANSLATING THE GENOME; SAN DIEGO, CA, USA; APRIL 11-15, 2003 ISSN: 0892-6638 -----	
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 012, Nr. 316 (C-524), 26. August 1988 (1988-08-26) & JP 63 088136 A (ADVANCE CO LTD), 19. April 1988 (1988-04-19) Zusammenfassung -----	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2004/002762

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9733578	A	18-09-1997		AU 2380097 A CA 2248765 A1 WO 9733578 A1 DE 19780207 D2 DE 59702322 D1 EP 0912172 A1 ES 2152664 T3 JP 2000506174 T US 6066665 A		01-10-1997 18-09-1997 18-09-1997 11-03-1999 12-10-2000 06-05-1999 01-02-2001 23-05-2000 23-05-2000
WO 8607053	A	04-12-1986		DE 3518078 A1 DE 3670288 D1 WO 8607053 A1 EP 0223850 A1 US 5665371 A		20-11-1986 17-05-1990 04-12-1986 03-06-1987 09-09-1997
GB 2171302	A	28-08-1986		CA 1281288 C CH 667591 A5 DE 3538619 A1 JP 1992045 C JP 7023309 B JP 61155324 A US 6153643 A		12-03-1991 31-10-1988 07-05-1986 22-11-1995 15-03-1995 15-07-1986 28-11-2000
US 5665371	A	09-09-1997		DE 3518078 A1 DE 3670288 D1 WO 8607053 A1 EP 0223850 A1		20-11-1986 17-05-1990 04-12-1986 03-06-1987
US 6153643	A	28-11-2000		CA 1281288 C CH 667591 A5 DE 3538619 A1 GB 2171302 A ,B JP 1992045 C JP 7023309 B JP 61155324 A		12-03-1991 31-10-1988 07-05-1986 28-08-1986 22-11-1995 15-03-1995 15-07-1986
JP 63088136	A	19-04-1988		KEINE		